

Tumor del Estroma Gastrointestinal de Ileon. Reporte de un caso.

¹Md. Fernando Gortaire O., ²Md. María Cristina Estrada

¹Médico Residente | Servicio de Anatomía Patológica HCAM.

²Médico Residente | Servicio de Anatomía Patológica HCAM.

Enviado: 08-11-2016 | Aceptado: 28-12-2016

Resumen

Introducción: Los tumores gastrointestinales son las neoplasias mesenquimáticas más frecuentes del sistema gastrointestinal. Se originan de las células de Cajal encargadas de regular la motilidad intestinal. Afecta a individuos de mediana edad. Histopatológicamente estos tumores se expresan por inmunohistoquímica a los marcadores KIT (CD117) y DOG1.

Caso: Paciente masculino de 63 años de edad, antecedentes de resección quirúrgica de un tumor en el ileon, seis años antes del ingreso. Acude por dolor abdominal y el examen tomográfico muestra múltiples lesiones tumorales en hígado, colon, vejiga. Se extrae la lesión supravescical y recibe imatinib.

Discusión: El diagnóstico es inmunohistoquímico, se hace con el receptor de tirosinquinasa CD 117 en 86% a 95%. Otros marcadores a menudo positivos son CD 34 y Actina de músculo liso. Luego de la cirugía el paciente recibe imatinib y permanece asintomático.

Palabras clave: Tumor del estroma gastrointestinal.

Abstract

Introduction: Gastrointestinal tumors are among the most common mesenchymal neoplasms of the gastrointestinal system. They belong to the cells of Cajal that regulate bowel motility. It affects middle age and older from both sexes. Histologically, these tumors express positivity in immunohistochemistry tests (KIT CD117 and DPG1).

Case: This is a sixty-three year-old male patient with a past history of tumor resection from the ileum, six years before. Admitted for abdominal pain. The CT scan showed several lesions in liver, colon and bladder. After resection of the lesion located in the upper part of the bladder.

Discussion: Diagnosis is done by immunohistochemistry to identify tyrosin-kinase receptor CD-117 in 86% to 95% of patients. Other markers like CD34 are often also positive. After surgery, patient received imatinib and remained asymptomatic.

Key words: Gastrointestinal stromal tumor.

Introducción

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST, siglas en inglés) son neoplasias raras que se originan a partir de las células mesenquimales (células fusiformes, epitelioides y ocasionalmente pleomórficas). Se caracterizan por la expresión de un receptor de membrana mutante con actividad tirosin quinasa (c-kit) anormal, que define una proliferación celular no regulada. Su prevalencia está entre el 1-3% dentro de las enfermedades malignas del tracto gastrointestinal. Su incidencia oscila entre los 4-10 casos/millón de habitantes/año. La incidencia máxima es entre la 4ta y 6ta décadas, siendo la distribución por géneros similar.

Aunque no se conocen factores ambientales que predispongan al GIST no hay que olvidar que la dieta y el estilo de vida son factores que contribuyen a desarrollar diferentes tipos de cáncer.

Estos tumores pueden surgir en cualquier punto del tracto gastrointestinal, siendo su localización más común gástrica (53%) seguida del intestino delgado (32%) y de este el duodeno (5%).

El principal síntoma fue la hemorragia del tubo digestivo alto (66%), seguida de diarrea (20%) y la pérdida ponderal de peso mayor al 10% en los últimos seis meses (13%)⁹.

El diagnóstico suele realizarse en una fase avanzada ya que al ser un tumor de consistencia blanda localizado en la submucosa no interrumpe el tránsito intestinal, no produce síntomas durante la primera fase^{9,16}.

El pronóstico varía según el tamaño del tumor, velocidad de crecimiento y tipo de mutación. Se consideran que aproximadamente entre 25-30% de los (GIST) son francamente malignos, en la actualidad se ha postulado que no hay ninguno que sea benigno y que dependiendo el caso la clasificación de benigno o malino debería ser reemplazado por la de bajo riesgo o la de potencial malino incierto. Los sitios de asiento comunes de metástasis son el hígado (50%) seguido del pulmón (10%) y huesos en menos del 10%¹³⁻¹⁵.

Según un estudio realizado por Medrano y colaboradores sobre los factores pronósticos de

recurrencia y supervivencia en tumores del estroma gastrointestinal se concluye que la localización del tumor, el tamaño, el número de mitosis, el grupo de riesgo y el tratamiento neoadyuvante con imatinib fueron estadísticamente significativos como factores pronósticos de recurrencia de la enfermedad^{1,3}.

El tratamiento más efectivo en la enfermedad localizada es la cirugía.

El tratamiento adyuvante con imatinib ha demostrado ser sensible a la mayoría de casos de GIST, ya que este interviene directamente en la inhibición específica de la enzima tirosin quinasa, la misma que se encuentra alterada en este tipo de tumoraciones. Con el tratamiento con imatinib en las lesiones de alto riesgo o en enfermedad metastásica la supervivencia a 5 años ha aumentado a aproximadamente el 80%².

Biología

Los tumores del estroma gastrointestinal se originan de las células intersticiales de Cajal que forman un entrelazado celular alrededor de la capa muscular propia de la pared y el plexo mesentérico. La mayoría de estas se compone de células fusiformes (70%), células epitelioides (20%) y el restante posee presentación mixta entre células fusiformes y epitelioides (10%).

La morfología celular varía según el sitio de presentación y de la mutación de los genes tirosin quinasa (c-kit) y el factor de crecimiento plaquetario receptor alfa (PDGFR alfa).

En aproximadamente un 10% no se ha descrito mutaciones del C-kit.

Aproximadamente del 86% al 95% reaccionan al CD 117; entre el 70% al 81% a CD34; DEL 35% al 70% a lactina de músculo liso; entre el 10% al 38% a S-100 y el % a desmina. (**Figura 1**).

En la actualidad se ha empleado el uso de la proteína DOG1 en los GIST, debido a su alta sensibilidad y especificidad. La misma controla la proliferación de células malignas a través de señales de activación RAS/RAF/MEK/ERK y factor de crecimiento similares a insulina. Debido a esto DOG1 se limita al diagnóstico de CD117-GIST y nunca se ha correlacionado con otros factores de riesgo. Aunque en la actualidad se está estudiando el potencial papel pronóstico que tiene en función a su intensidad de expresión variable que se correlaciona con otros factores de riesgo de concurrencia⁴.

Tabla 1. Diagnóstico diferencial inmunohistoquímico

	CD 117	CD 34	Bcl2	S 100	Bcatetina	AML
GIST	+	+	-	-	-	+
		(70%)				(30%)
TFS	-	+	+	-	-	-
Schwanona	-	+/-	-	+	-	-
Fibromatosis	+/-	+/-	-	-	+	-
Leiomioma	-	-	-	-	-	+
Melanoma "fusocelular"	+	-	-	+	-	-

Recientemente se ha descrito la expresión de DOG1 hasta en un 98% de los casos. Se expresa en tumores

con mutación del gen KIT y los que tienen mutación PDGFRA⁵.

La proteína Kit es una proteína de superficie que ha sido catalogado como la clave para conducir en una variedad de tumores sólidos⁶.

Caso clínico

Presentamos el caso de un paciente masculino de 63 años, casado, de ocupación docente; dentro de antecedentes personales, hipertensión arterial diagnosticada hace 5 años en tratamiento con losartán 100 mg qd, amlodipina 10 mg qd y clortalidona 25 mg, convulsiones por cisticercosis, actualmente acude con historia de resección quirúrgica de tumor localizado en íleon terminal hace aproximadamente 6 años, y que en estudio histopatológico se observa como neoplasia maligna de células fusiformes productoras de colágeno y de disposición fibrosarcomatosa que nade de la submucosa y compromete la pared intestinal y se diagnostica como tumor del estroma gastrointestinal; en posteriores controles se evidencia en tomografía masa localizada en segmento 8 de hígado, encontrándose al paciente con aparente buen estado general. Acude por referencia a nuestra casa de salud donde se le realiza tomografía de control y en TAC de abdomen se observa la presencia de múltiples lesiones saculares en colon descendente y sigma. En eco de control se reporta lesión ocupativa, redonda, de densidad heterogénea ubicada en la cadena iliaca derecha que mide 2,5x3 cm en relación con adenomegalia. Tomografía simple contrastada de control reporta dos lesiones nodulares hepáticas en segmento 8 y otra en segmento 2 de hasta 2cm (**Figura 2**). Otra adenopatía de 3,5 cm iliaca externa derecha. En eco abdominal lesión única hepática de 4 cm. Biopsia hepática reporta metástasis de Gist CD 117 positivo ki67%: 5%. Eventualmente acude con dolor en flanco e hipocondrio derecho, se le realiza TAC donde se evidencia masa a nivel abdominal resecable y otra a nivel hepático irreseccable, determinada por fibromax. Se realiza resección de tumor intraabdominal de 6 cm de diámetro dependiente de cúpula vesical; posteriormente se inicia tratamiento con imatinib 400 mg, encontrándose al momento paciente estable y en controles por consulta externa.

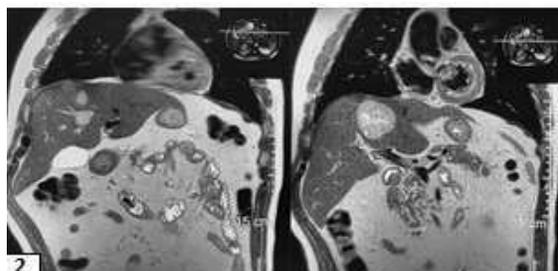
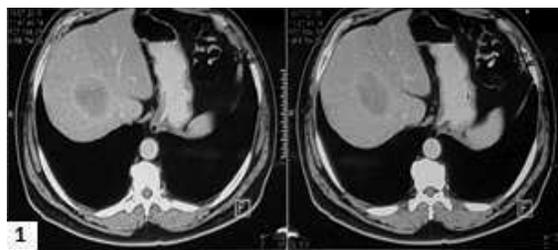


Figura 2 (1) TC muestra lesión hepática nodular hipodensa con halo hiperdenso en segmento 8; **(2)** RMN se observan dos lesiones nodulares hiperintensas bien circunscritas en segmento 2 y 8.

Anatomía patológica

Hallazgos histopatológicos

Se recibe producto de resección quirúrgica formación nodular irregular que pesa 47g, mide 7x3x4 cm, rojiza con áreas grisáceas, está parcialmente rodeada de tejido adiposo, en cortes seriados la superficie interna es rojiza y hemorrágica, del tejido adiposo no se aíslan nódulos (**Figura.3**).



Figura 3. Muestra de resección quirúrgica

Microscópicamente se observa neoplasia mesenquimal constituida por proliferación de células ahusadas de citoplasma eosinófilo claro con núcleos alargados de extremos agudos, cromatina fina y vacuolas, borde expansivo y se rodea de una fina capa conectiva y de tejido adiposo (**Figura 4 y 5**). Al reporte de inmunohistoquímica se recibe AML negativo (control interno positivo en vasos sanguíneos) (**Figura. 6**), CD 34 negativo en células tumorales (**Figura. 7**), CD117 positivo (+++/+++) en células tumorales, KI67 positivo en 3% (**Figura. 9**), S100 negativo, KI67 positivo en 3% (**Figura.10**) y Beta catenina positivo leve en citoplasma de células tumorales (**Figura 11**).

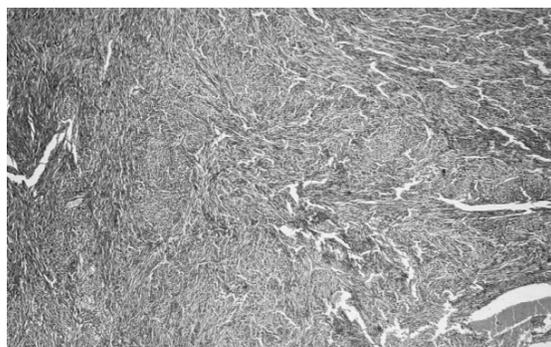


Figura 4. HE 10X: Tumor fusocelular

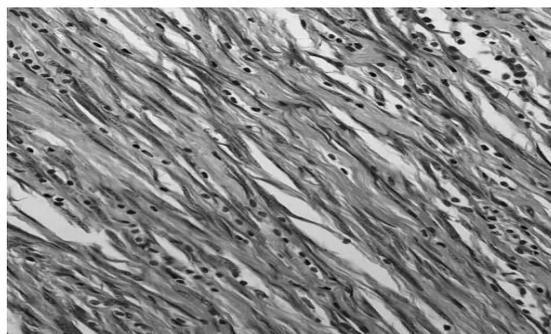


Figura 5. HE 40 X: Células elongadas sin atipia

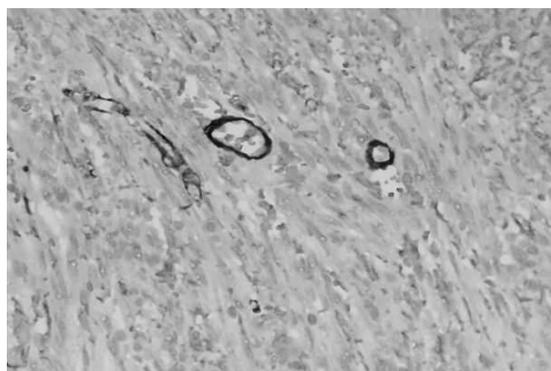


Figura 6. AML: Negatividad en células tumorales/ control interno en vasos sanguíneos.

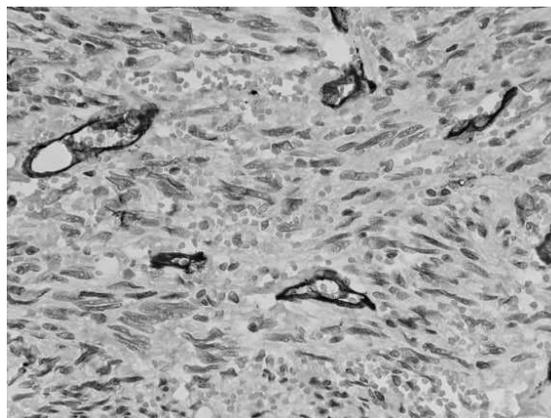


Figura 7. CD34: Negatividad en células tumorales/ control interno en vasos sanguíneos.

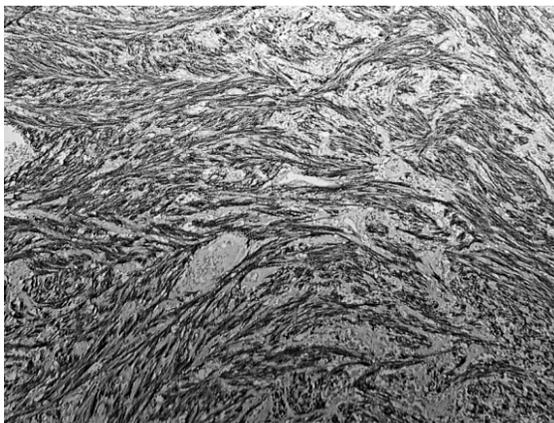


Figura 8. CD117: Fuerte positividad en células tumorales

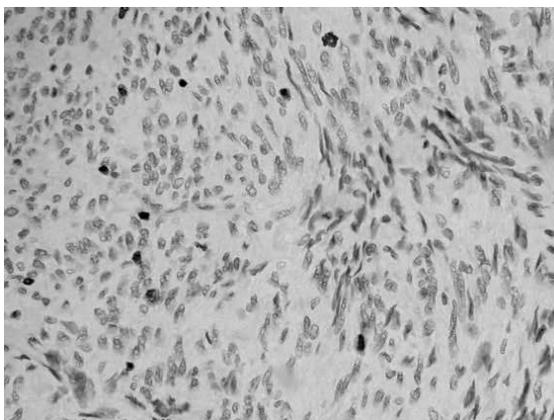


Figura 9. ki 67: positivo en 3% de los núcleos

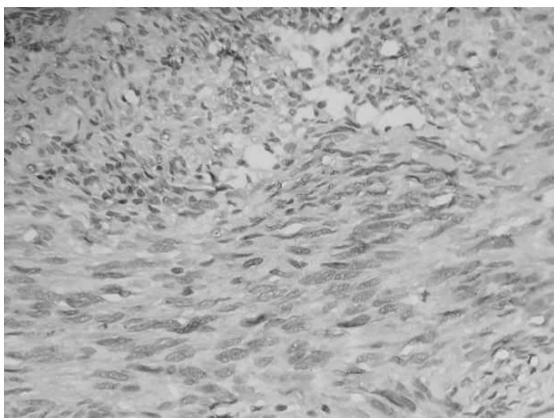


Figura 10. S100: Negatividad en células tumorales

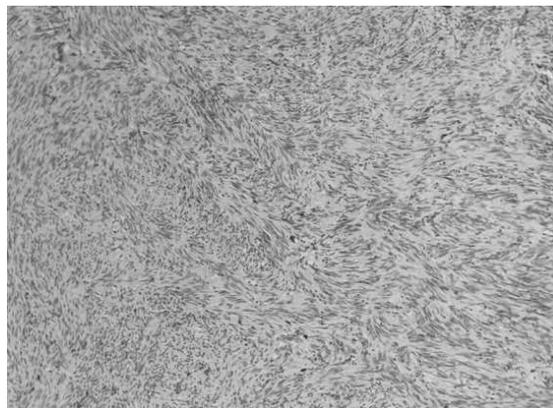


Figura 11. Betacatenina: Negatividad en células tumorales.

El diagnóstico final es de tumor del estroma gastrointestinal (GIST), subtipo de células fusiformes, con un índice mitótico de 1 mitosis/50 cmp. KIT (CD 117) positivo.

Discusión

No se conocen factores determinantes que predispongan al GIST sin embargo hay que recordar que la dieta y los hábitos son factores contribuyentes para desarrollar cáncer.

La localización más frecuente de este tumor es a nivel gástrico sin embargo el paciente presentó un GIST a nivel de íleon, siendo este el sitio que le sigue en frecuencia de aparición.

El diagnóstico es inmunohistoquímico, se hace con el receptor de tirocincinasa CD 117 ya que la mayoría expresan CD 117 en 86 a 95%. Otros marcadores a menudo positivos son CD 34 y Actina de músculo liso sin embargo lo son en un 70% y en un 30% respectivamente. Entre 10% a 38% son positivos a S-100 y 5% a desmina.

DOG 1 se limita al diagnóstico de CD 117-GIST y nunca se ha correlacionado con otros factores de riesgo. Se está estudiando el potencial pape pronóstico que tiene en función a su intensidad de expresión variable que se correlaciona con otros factores de riesgo de concurrencia.

El tratamiento en la enfermedad localizada es la cirugía mientras que en la enfermedad metastásica y de alto riesgo el tratamiento con imatinib ha aumentado la supervivencia a 5 años en un 80%.

Conclusiones

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) son patologías infrecuentes, a pesar de que su diagnóstico por métodos inmunohistoquímicos es sensible y específico.

El tumor estromal gastrointestinal es la neoplasia mesenquimática más común del tracto digestivo; sin embargo, su frecuencia representa solo un 0,1 a 3% de todas las neoplasias gastrointestinales. Suelen presentarse en individuos de edad media o avanzada, afectando a ambos sexos por igual. No existe la forma benigna.

La localización de la lesión fue el único factor que mostró significación estadística como factor pronóstico de supervivencia global.

Los GIST se originan de las células intersticiales de Cajal que regulan la motilidad intestinal, por lo que originalmente fueron catalogados como leiomiomas, leiomiomasarcomas, leiomioblastomas, schwannomas y neurofibromas del tracto digestivo debido a su apariencia histológica similar sin embargo, los avances en la biología molecular y la inmunohistoquímica han permitido diferenciarlos de otras neoplasias digestivas

y definirlos como una entidad clínica e histopatológica propia.

Los GIST pueden aparecer en cualquier lugar del tracto gastrointestinal.

Histopatológicamente estos tumores expresan positividad por inmunohistoquímica a los marcadores KIT, CD 117 Y DOG 1.

En tumores localmente avanzados en los que se plantea la indicación de tratamiento con imatinib se debe realizar el estudio de inmunohistoquímica y comprobar la positividad de CD117.

Referencias

1. Medrano, R. Meza, N. Silverio, J. Gonzales, G. Factores pronósticos de recurrencia y supervivencia en tumores del estroma gastrointestinal. *Gaceta Mexicana de Oncología* 2015;14(5):259-267.
2. Soto, M. Cumana, R. Tumor estromal gastrointestinal esofágico. A propósito de un caso. *Revista de la Sociedad Venezolana de Gastroenterología. Volumen 67 N° 1 enero-marzo 2013.*
3. Bayo, A. Tumor estromal gastrointestinal. *Intramed journal. Vol5/ número 2*
4. Millán, J. Tumor del estroma gastrointestinal: gistoma de yeyuno. *Acta Médica Grupo Ángeles. Volumen 13. No4, octubre – diciembre 2015.*
5. Clachar, g. Resección laparoscópica del tumor del estroma gastrointestinal. *Revista medica de Costa rica y Centroamérica LXIX 423-429,2012.*
6. Fuyou Z, Pronostic value of CD117 in cáncer: a meta analysis. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7(3):1012 a1 1021.
7. Bujele, J. Acosta, O. Guevara, M. Taxa, L. Fujita, R. Identificación de una delección causante de tumor del estroma gastrointestinal (Gist) por el análisis de los genes KIT y PDGFRA. *Horiz Med* 2014; 14(4): 43-47.
8. Bayoll, A. Tumor Estromal Gastrointestinal. *Intramed Journal. Vol. 5 Numero 2.*
9. Beltran, M. Tumores del Estroma Gastrointestinal del Duodeno: presentación clínica, estudio diagnóstico y tratamiento. *Rev Chil Circ. Vol 66 – N°4, Agosto 2014; pág. 381-393*
10. Pérez, H. Sánchez, G. Dautant, M. Zuramay, C. González, E. Tumor del Estroma Gastrointestinal del Yeyuno. A propósito de un caso. *Revista de la Sociedad Venezolana de Gastroenterología. Vol 67, N°4. Octubre- Diciembre 2013.*
11. Suarez, J. Motta, G. Rodriguez, C. Jiménez, Z. Tumor del Estroma Gastrointestinal: GISToma de Yeyuno. *Acta Medica Grupo Ángeles. Vol 13, N°4. Octubre-Diciembre 2015.*
12. Beltrán, M. Valenzuela, C. Díaz, R. Haito, Y. Larrain, C. Tumores del Estroma Gastrointestinal del duodeno: revisión de la literatura científica actual con énfasis en el tratamiento. *Rev Colombiana Cir. 2014; 29: 140-154.*
13. Nowain A, Bhakta H, Pais S, et al.: Gastrointestinal stromal tumors: clinical profile, pathogenesis, treatment strategies and prognosis. *J Gastroenterol Hepatol* 20 (6): 818-24, 2005. [PUBMED Abstract]
14. Casali PG, Jost L, Reichardt P, et al.: Gastrointestinal stromal tumors: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 19 (Suppl 2): ii35-8, 2008. [PUBMED Abstract]
15. Fernández JA, Parrilla P. Surgical treatment of an advanced GIST: the age of imatinib. *Cir Esp* 2009;86:3-12. 39. Deshaies I, Cherenfant J, Gusani NJ, Jiang Y, Harvey HA, Kimchi ET, et al. Gastrointestinal stromal tumor (GIST) recurrence following surgery: review of the clinical utility of imatinib treatment. *Ther Clin Risk Manag* 2010;6:453-458.
16. Agaimy A, Wünsch PH, Hofstaedter F, et al.: Minute gastric sclerosing stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults and frequently show c-KIT mutations. *Am J Surg Pathol* 31 (1): 113-20, 2007. [PUBMED Abstract]